

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
DYSTROPHIE CORNÉENNE HÉRÉDO-FAMILIALE
DE REIS-BÜCKLERS**

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Mars 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAFON Maryvonne

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

née le 22 Septembre 1936 à Nîmes (Gard)

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE
LA DYSTROPHIE CORNÉENNE HÉRÉDO-FAMILIALE
DE REIS-BÜCKLERS**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
DYSTROPHIE CORNÉENNE HÉRÉDO-FAMILIALE
DE REÏS-BÜCKLERS**

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Mars 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAFON Maryvonne

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

née le 22 Septembre 1936 à Nîmes (Gard)



Imprimerie B. M. B.
SAINT-ÉTIENNE (Loire)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
 M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut.
 Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
 L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
 MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DU-
 CLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (déta- ché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-	Clinique médicale B
RAVAULT	
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVEN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-	
KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
ROCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie

PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERLIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD P.	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Ch.	Clinique médicale infantile
X...	Clinique des maladies infectieuses
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Clinique gynécologique
X...	Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine Générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie Générale
VIALA	Médecine Générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-	
RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
De MOURGUES	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT M.	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYASSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur Louis PAUFIQUE

Assesseurs : MM. BONAMOUR, DEVIC, HUGONNIER.

A MON PERE, le Docteur Anselme LAFON,

A MA MERE

*leur exemple et leur immense compréhension sont
pour moi essentiels.*

*Que ce travail soit un faible témoignage de toute
ma reconnaissance et de ma profonde affection.*

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

le Docteur Henri LAFON

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

le Docteur Jean LAFON

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Louis PAUFIQUE

Professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté de Lyon

*Il a bien voulu inspirer et diriger ce travail et nous
a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre
Jury.*

*Nous apprécions la richesse et la rigueur scientifi-
que de son enseignement.*

*Nous le prions de trouver ici l'expression de notre
vive gratitude et de notre respectueuse admiration.*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR Georges BONAMOUR

Professeur Agrégé Ophtalmologiste de l'Antiquaille.

Un semestre passé comme externe dans son service nous a permis d'apprécier la richesse de ses connaissances, la clarté de son jugement, ainsi que son extrême affabilité.

Il nous fait l'honneur de nous juger. Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR Michel DEVIC

Professeur Agrégé - Médecin des Hôpitaux

Au cours d'un semestre d'externat nous avons pu apprécier la diversité de son savoir, la grande clarté et la logique de son esprit et ses immenses qualités humaines.

Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur de juger cette thèse et le prions de croire à la sincérité de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR René HUGONNIER

Professeur Agrégé Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Il nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de nos juges, qu'il nous permette de lui exprimer nos vifs remerciements et notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR René PERRON

*Ophtalmologiste et Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux
de Saint-Etienne*

Il nous guide avec bienveillance dans notre spécialité et auprès de lui, nous bénéficions chaque jour de sa riche expérience clinique et chirurgicale.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. AUDIBERT

Il nous a beaucoup aidé pour le chapitre d'anatomopathologie.

Qu'il soit assuré ici du témoignage de nos vifs remerciements.

A MADAME Mireille BONNET

Chef de Clinique, Assistant

Elle nous a utilement conseillé dans la réalisation de ce travail.

Qu'elle soit assurée de notre vive gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat des Hôpitaux de LYON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLAVEL in memoriam

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BONAMOUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TOLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEVIC

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

Internat des Hôpitaux de SAINT-ETIENNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIFFAT

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUQUIN

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR PERRON

Ophtalmologiste et Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

A NOS CONFERENCIERS D'OPHTALMOLOGIE

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A NOS CAMARADES DE L'EXTERNAT
DES HOPITAUX DE LYON

A NOS AMIS DE L'INTERNAT DE ST-ETIENNE

INTRODUCTION

La première description de la dystrophie annulaire de la membrane limitante antérieure avec opacités en carte de géographie est due à Reis W. Cet auteur présenta, en 1917, à la société du Bas-Rhin « pour les Arts, Nature et Santé » l'observation d'un jeune homme de 20 ans atteint d'une affection cornéenne bilatérale assez particulière. La maladie avait débuté à l'âge de 5 ans. Elle se traduisait par des poussées d'irritation oculaire survenant chaque année, particulièrement pendant la saison chaude. Lorsque Reis W. examina le malade, à l'occasion d'une poussée irritative, l'existence d'une vaste ulcération cornéenne à l'œil gauche, associée à de vifs symptômes d'irritation, lui fit d'abord croire à une forme grave d'herpès de la cornée. Cependant l'aspect insolite des altérations cornéennes, leur bilatéralité, l'échec de la thérapeutique lui firent soupçonner une dégénérescence familiale de la cornée que devaient confirmer les déclarations du patient. Celui-ci signala, en effet, que son père et une tante (la sœur de son père) souffraient de la même maladie oculaire et que, parmi ses quatre frères et sœurs, deux sœurs et un frère présentaient les mêmes symptômes. Reis examina l'une des sœurs, âgée de 26 ans ; Elle présentait les mêmes lésions cornéennes que son frère, bien que plus discrètes.

Cependant Reis W. n'individualisa pas l'effection qu'il rattacha à la dégénérescence cornéenne tachetée hérédofamiliale.

C'est seulement en 1949 que la maladie fut individualisée dans le cadre des hérédodégénérescences cornéennes par Bücklers M. qui donna la première description clinique précise des lésions. Bücklers M. examina trois patients de la fratrie dont certains membres avaient été observés par Reis W. en 1917 tandis que d'autres avaient été traités par Von Graefe en 1856, Stoltzing en 1890 et Romer en 1893. Il reconstitua l'arbre généalogique de la famille sur quatre générations.

Bücklers M. décrit ainsi l'affection : « Dans la famille W... : nous observons une hérédodystrophie (cornéenne) dont l'évolution, l'aspect et l'apparition sont surprenants : l'affection commence dès l'enfance ; elle se manifeste par de violents accès douloureux et par des poussées inflammatoires qui durent quelques semaines et récidivent chaque année. Ensuite apparaissent des opacités superficielles et de larges érosions épithéliales plus ou moins douloureuses que Reis W. qualifiait d'herpès et Romer A. « d'ulcère eczématisé ». Après guérison les opacités persistent.

Entre les poussées irritatives les yeux sont calmes mais les *opacités cornéennes persistent et augmentent avec l'âge*. Chez les sujets de 50 et 56 ans qu'il a examinés Bücklers M. donne la description suivante des opacités cornéennes : « Les cornées, ont un aspect de vitre dépolie diffusément nuageuses et présentent de nombreuses inégalités avec opacités irrégulièrement annulaires à la périphérie et plus homogènes au centre. Les opacités ont l'aspect de « carte de géographie » d'un gris tendre avec stries ouatées. A côté de ces images confuses, au milieu, existe une surface plus régulière en forme de tache nébuleuse. Toutes ces lésions sont situées au niveau de la membrane de Bowman. En coupe optique, cette dernière apparaît fragmentée en de très fins éléments. Il n'y a aucune saillie en dehors de l'épithélium, mais celui-ci est cependant épaissi.

On note une absence totale de vascularisation cornéenne, mais celle-ci peut apparaître soit après guérison d'un ulcère soit après kératoplastie.

Le limbe est blanc. Les palissades sont anormales, en partie brisées en forme de baïonnette avec un aspect de calcaire blanc.

Les nerfs cornéens ne sont pas visibles.

Sous la membrane de Bowmann on voit une zone plus foncée.

Il n'y a aucune atteinte inflammatoire de l'endothélium, la sensibilité cornéenne est très diminuée. L'évolution se fait vers une aggravation progressive. Vers l'âge de 20 ans les crises d'ulcérations récidivantes cèdent spontanément, mais les opacités progressent et la baisse visuelle s'accroît. Entre 40 et 50 ans de nouveau apparaissent des crises d'ulcérations cornéennes dont la sévérité évoque la kératite neuroparalytique. Finalement les poussées inflammatoires et l'opacification cornéenne entraînent une incapacité de travail ».

Bücklers M. précise l'hérédité de la dystrophie qui se transmet suivant le mode dominant.

Depuis la description de Bücklers M. d'autres cas de cette dystrophie de la membrane de Bowmann avec altérations de l'épithélium ont été publiés. On en trouve une analyse complète dans le remarquable ouvrage de Waardenburg P., Franceschetti A. et Klein D. « genetics and ophthalmology ». Qu'apportent les nouvelles observations ?

— *Au point de vue clinique* rien d'essentiel n'est ajouté à la description de Bücklers. Les opacités sont décrites par les différents auteurs sous des termes variables apportant une certaine complexité à la description semeiologique de l'affection.

— *Au point de vue génétique* certaines observations (Raimondo N. 1952) confirment la transmission héréditaire -selon le

mode dominant ; tandis que d'autres cas (Grüber M. 1953, Verdi G. et Filippone A. 1958. Franceschetti A., Waardenburg P. et Klein D. 1958) plaident en faveur d'une transmission récessive.

L'arbre généalogique le plus intéressant est, semble-t-il, celui présenté par Grüber M. en 1953. Dans cette fratrie, en effet, sur les cinq enfants, les deux plus âgés présentent des altérations cornéennes du type décrit par Bücklers M. tandis que les trois plus jeunes ont des lésions cornéennes évoquant plutôt la dystrophie épithéliale de Meesmann. Ces observations suggèrent donc l'existence de formes de passage ou d'une certaine parenté entre ces deux dystrophies héréditaires de la limitante cornéenne antérieure.

Au point de vue anatomique il n'existe, à notre connaissance, que deux protocoles d'examen : celui de Verdi G. et Filippone A. (1958) et celui de Vancea P. et Lazarescu D. (1958).

L'observation récente, à la clinique ophtalmologique universitaire de Lyon, de plusieurs cas de cette forme rare de dystrophie cornéenne hérédo-familiale a conduit nos Maîtres à nous confier son étude comme sujet de thèse.

Cette étude nous a paru intéressante à plus d'un égard, et particulièrement :

— *sur le plan clinique*

L'examen dans une même famille de quatre membres atteints, appartenant à deux générations successives, âgés respectivement de 8 ans, 10 ans, 12 ans et 31 ans permet de préciser l'évolution biomicroscopique des lésions.

— *sur le plan génétique*

Nos observations apportent un argument en faveur d'une transmission héréditaire selon le mode dominant.

— *sur le plan anatomopathologique.*

L'examen d'un fragment cornéen prélevé chez un enfant atteint confirme l'altération prédominante, et, semble-t-il, primitive, mais non pas exclusive, de la membrane de Bowmann.

PLAN D'ETUDE :

Nous suivrons le plan suivant :

I - Nos observations

II - Etude clinique

III - Etude anatomopathologique

IV - Etude génétique

V - Place nosologique - Diagnostic

VI - Conclusions.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame PA... Maryse 31 ans.

Strabisme convergent de l'œil gauche, amblyope, opéré à 14 ans. La dystrophie cornéenne aurait été découverte à l'âge de 6 ans. Depuis 15 ans environ, crises d'érosions récidivantes jamais très douloureuses, guérissant spontanément en quelques jours. On note parallèlement une baisse visuelle progressive.

Vision de l'œil droit : 3/10 faible sans correction.

Vision de l'œil gauche : 3/10 faible sans correction.

Au javal : œil droit : astigmatisme irrégulier : 2 dioptries à 90°.

Œil gauche : astigmatisme irrégulier avec déformation des mires de 4 dioptries environ à 90°.

L'examen à la lampe à fente montre à l'œil droit : un semis d'opacités grisâtres très nombreuses surtout au centre et qui, à la périphérie présentent un anneau de condensation avec une étroite bande limbique demeurée transparente. Les opacités siègent dans le plan de l'épithélium essentiellement qui, en coupe très mince, apparaît de surface légèrement irrégulière. En outre, au-dessous de l'épithélium existe une bande claire très étroite et au-delà de cette bande claire, en plein stroma aussi bien au centre qu'à la périphérie, on note des opacités parenchymateuses du même type qui vont jusqu'au plan de la Descemet. Ces opacités sont très denses et gênent considérablement l'examen de la chambre antérieure.

À l'œil gauche, les lésions sont rigoureusement identiques à celles de l'œil droit. Ce sont de toutes petites opacités fines, blanc grisâtre, réparties de façon diffuse et qui, en surface dessinent très vaguement un aspect en carte de géographie.

Aucune vascularisation cornéenne.

Il existe une anesthésie cornéenne totale.

À droite la cornée prend les colorants sous forme de six petites ulcérations ponctuées.

À gauche six petites ulcérations ponctuées centrales et para-centrales.

Tonus œil droit 14 A.

Tonus œil gauche 13 A.

Sans dilatation pupillaire le fond d'œil n'est pas examinable.

OBSERVATION N° 2

PA... Eliane, 8 ans.

Hospitalisée à la clinique ophtalmologique universitaire de Lyon le 23 février 1963 pour strabisme convergent de l'œil gauche. Ce strabisme a été découvert à la naissance, mais il est difficile de faire préciser le début de la dystrophie cornéenne.

A l'examen : Vision de l'œil droit : 4/10 avec + 2.

Vision de l'œil gauche : compte les doigts à 1 M. Strabisme convergent de l'œil gauche, amblyope avec un angle aux reflets de + 35° environ, légèrement variable.

A l'examen biomicroscopique : la cornée est le siège aux deux yeux d'opacités de topographie et de dessin très particuliers.

En éclairage diffus : les couches superficielles de la cornée sont soupoudrées d'un semis d'opacités pointillées, chagrinées extrêmement fines de teinte blanc grisâtre et de densité optique très faible. Les opacités poussiéreuses confluent en de nombreux points, dessinant de larges plaques à contours polycycliques qui voisinent avec des zones à contours très irréguliers où les opacités sont peu nombreuses ou absentes.

Dans l'ensemble les opacités dessinent grossièrement un aspect en carte de géographie, très bien visible en éclairage réfléchi. Les opacités sont beaucoup plus nombreuses et plus denses à la périphérie qu'au centre. Au centre de la cornée existent en effet de larges zones plus ou moins polycycliques de transparence normale. En périphérie au contraire la confluence des opacités réalise un véritable anneau de condensation. Toutefois cet anneau n'atteint pas le limbe, dont il est séparé par une bande de 1 mm environ de cornée rigoureusement normale.

L'examen en coupe optique mince précise que les opacités siègent électivement dans les couches les plus profondes de l'épithélium au contact de la membrane de Bowmann. En profondeur elles ne dépassent pas le plan de la membrane de Bowmann. Le parenchyme et l'endothélio-Descemet sont rigoureusement normaux.

Les opacités superficielles semblent dues à des dépôts intra-épithéliaux de granulations très fines dont la confluence forme des amas d'épaisseur très variable d'un point à un autre, généralement plus marquée en périphérie au niveau de l'anneau de condensation qu'au centre.

L'épithélium apparaît ainsi altéré non seulement dans sa transparence, mais aussi dans son épaisseur qui est très irrégulière : normale dans les zones respectées, épaissie ailleurs.

En outre l'épithélium est le siège de petites ulcérations : deux à l'œil droit dans le secteur nasal, un semis diffus à l'œil gauche, objectivé seulement après coloration à la fluoresceïne. Il faut noter que les deux yeux sont blancs et qu'il n'existe aucun signe fonctionnel.

- il n'y a pas de vascularisation cornéenne,
- la sensibilité cornéenne est normale.
- les lésions sont identiques dans leur aspect, leur topographie, et leur intensité aux deux yeux.
- le reste du segment antérieur est normal.

Le fond d'œil après dilatation pupillaire est normal, et l'examen n'est pas gêné par les opacités cornéennes.

Tonus œil droit et œil gauche : 15 A.

L'examen général (Docteur Levy) est rigoureusement normal, sans autre malformation somatique.

- L'examen O.R.L. est négatif, audiogramme normal.
 - Examens de laboratoire :
 - réaction de Bordet-Wasserman, Kahn Menicke sont négatifs.
 - Cholestérol : 1,7 gr.
 - lipidogramme : normal
 - Alpha : 22 %.
 - Beta : 78 %.
 - électrophorèse des protéines sériques :
 - Albumine : 50 %.
 - Alpha - 1 globulines : 4 %
 - Alpha - 2 globulines : 14,4 %
 - Béta-globulines : 13,2 %
 - Gamma-globulines : 18,4 %.
- donc augmentation des alpha 2 globulines.

OBSERVATION N° 3

PA... Marcel, 11 ans, frère d'Eliane.

Hospitalisé le 23 février 1963, pour un strabisme convergent de l'œil droit. Ce strabisme a été découvert à la naissance. A l'examen :

Vision de l'œil droit : 1/20.

Vision de l'œil gauche : 5/10 avec + 4,50 - Lit Parinaud 3

Strabisme convergent de l'œil droit, amblyope, Angle aux reflets : 45° environ.

A l'examen biomicroscopique les deux cornées sont le siège d'opacités très exactement superposables à celles d'Eliane,

— opacités poussiéreuses, de faible densité optique et dessinant grossièrement un aspect en carte de géographie très tourmenté. On note la présence de zones claires au centre, et d'un anneau de condensation périphérique séparé du limbe par une étroite bande de cornée normale.

et dans laquelle sont enchassés des noyaux d'aspect keratoblastique.

— Il n'existe pas de vascularisation ni de lésion bien caractérisée du stroma. Le passage entre le stroma et la lamelle feuilletée hyperchromatique sous-épithéliale est brutal. Cependant l'aspect de cette lamelle, de même que la distribution des cellules qui l'habitent, font penser à une participation parenchymateuse au processus dégénératif.

OBSERVATION N° 4

PA... Martine, 12 ans.

Présente depuis quelques années des crises d'érosion cornéenne, s'accompagnant de signes fonctionnels discrets et cédant spontanément en 24 à 48 heures.

L'examen à la lampe à fente montre la même dystrophie cornéenne que le frère et la sœur.

A l'œil droit : le caractère des opacités épithéliales qui est d'être plus denses à la périphérie qu'au centre. En outre on note, comme chez la mère, au-dessous d'une bande claire sous épithéliale des opacités en « mie de pain » intraparenchymateuses qui n'existent qu'en regard de l'anneau périphérique, et qui en certains points attaquent le plan de la Descemet.

A noter que dans l'ensemble ces opacités parenchymateuses sont très peu importantes et en tout cas très discrètes par rapport aux opacités épithéliales.

A l'œil gauche les lésions sont identiques, beaucoup plus marquées à la périphérie et extrêmement discrètes en regard de la pupille.

La sensibilité cornéenne est sensiblement normale. Peut-être un peu diminuée à gauche.

Au Javal : à droite pas de déformations des mires : 0,50 à 100°.

A gauche pas de déformations des mires : 0,50 inverse à 100°.

Vision de l'œil droit : 8/10 sans correction.

Vision de l'œil gauche : 8/10 sans correction.

Tonus œil droit et gauche : 17 A.

Le reste de la chambre antérieure est normal, en dehors de reliquats de la membrane pupillaire à droite.

Le fond d'œil est normal.

Strabisme convergent alternant.

Les autres membres de la famille :

1) PA... Andrée, 10 ans.

Ne présente pas de strabisme.

Vision de l'œil droit : 9/10 sans correction.

Vision de l'œil gauche : 8 à 9/10 sans correction.

La cornée est rigoureusement normale à droite et à gauche.

Le fond d'œil est normal à droite et à gauche.

2) Le père des enfants

Examen ophtalmologique normal. Les cornées, en particulier, ne présentent aucune anomalie à l'examen biomicroscopique.

3) Les autres membres de la famille n'ont pas été examinés par nos soins, mais une enquête a permis d'établir les faits suivants :

— *le père de Madame PA...* Monsieur Gr..., 65 ans, présente également une affection cornéenne bilatérale pour laquelle il a été opéré à l'âge de 58 ans ; greffe de cornée, depuis il voit mieux.

— *les deux tantes* ont également été opérées à l'âge de 50 ans pour baisse visuelle progressive : greffe de cornée

— *les deux sœurs et un frère* de Madame PA... sont également atteints.

Ces faits sont résumés dans l'arbre généalogique de la page 50.

OBSERVATION N° 5

Monsieur MIS... David, 32 ans

Les renseignements obtenus sur l'histoire de la maladie sont assez succincts car le patient, né de père inconnu, de nationalité italienne et ne parlant pas le français allégué à l'origine de ses troubles un accident du travail (projection de ciment sur l'œil gauche, le 12 janvier 1965). On apprend seulement que depuis son enfance, la vision des deux yeux n'est pas bonne et qu'il a été traité en 1954 et 1955 pour des ulcères cornéens.

Examen le 16 janvier 1965

— vision de l'œil droit : 7/10 sans correction.

- vision de l'œil gauche : 3/10 sans correction, non améliorable. (astigmatisme irrégulier important de la face antérieure de la cornée).

- l'examen biomicroscopique montre les mêmes lésions aux deux yeux, seulement moins intenses à l'œil droit où les opacités sont moins denses.

Les deux cornées sont le siège d'opacités planes, grisâtres, de faible densité optique (aspect poussiéreux). Elles occupent toute l'étendue de la cornée, sans maximum central ou périphérique, mais n'atteignent pas le limbe dont elles restent séparées par une bande de cornée normale de 2 mm environ. Les opacités confluent de manière irrégulière dessinant des placards à contours polycycliques très irréguliers rappelant le dessin des plaques de lichen sur les rochers.

A l'œil gauche, dans le secteur temporal les grains élémentai-

res s'organisent en figures vaguement annulaires évoquant un peu l'aspect des anneaux de COATS.

L'examen en coupe optique mince précise le siège superficiel des opacités qui occupent le plan de la membrane de Bowmann, et, semble-t-il les couches les plus profondes de l'épithélium.

Ce dernier est d'épaisseur irrégulière mais il n'y a pas d'ulcération. Il existe également quelques opacités éparses dans les couches superficielles du parenchyme.

— Il existe une hypo-esthésie cornéenne

— Aucune vascularisation cornéenne.

Le reste de l'examen est rigoureusement normal :

Il n'y a pas d'autre anomalie du segment antérieur, le fond d'œil est normal, la tension oculaire est à 14 mm Hg aux deux yeux.

L'enquête génétique.

s'avère très difficile. La mère et un frère auraient des yeux normaux. Le père est inconnu.

En raison de la gêne fonctionnelle à l'œil gauche on pratique, de ce côté, le 1^{er} février 1965 une kératoplastie lamellaire de 7 mm.

Les suites opératoires sont simples et le résultat excellent.

ETUDE CLINIQUE

Définition

La dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers est une dégénérescence héréditaire et familiale de la membrane limitante antérieure de la cornée.

Elle partage les caractères communs des dystrophies héréditaires et familiales de la cornée.

- bilatéralité de l'atteinte,
- absence de vascularisation cornéenne,
- évolution progressive,
- caractère héréditaire et familial.

Elle s'individualise par rapport aux autres dystrophies héréditaires et familiales de la cornée par un ensemble de signes lui appartenant en particulier.

Description clinique

1°) Le début

Le début de l'affection est *précoce*. La plus jeune de nos patientes présente déjà des opacités cornéennes importantes à 8 ans. Chez un malade de Bücklers M. les crises d'érosions récidivantes ont débuté à l'âge de 5 ans. Dans l'observation de Franceschetti le début de l'affection se situe à l'âge de 4 ans. Il est possible que les premières opacités cornéennes puissent apparaître encore plus précocement.

En règle générale l'affection se révèle par des *crises d'érosions cornéennes récidivantes*. Ces érosions cornéennes récidivantes à début précoce sont très caractéristiques de l'affection. Elles sont parfois très violentes, dominant la scène clinique, au point d'avoir pu faire croire aux premiers observateurs, qui ne disposaient pas de la lampe à fente, à une kératite herpétique récidivante (Stolting, Reis W.) ou à une kératite eczémateuse (Romer). Reis W. décrit chez son malade des érosions cornéennes très douloureuses récidivant chaque année, particulièrement à la saison chaude. Bücklers M. souligne également l'importance de ces érosions épithéliales et l'intensité de leur retentissement fonctionnel.

Chez nos cinq patients ces érosions cornéennes sont retrouvées mais leur intensité paraît bien moins marquée que chez les malades des auteurs précédents. Dans la première famille, la mère,

âgée de 31 ans présente des signes fonctionnels irritatifs depuis une quinzaine d'année. Ces signes fonctionnels ne sont pas très violents, les douleurs assez discrètes. Leur disparition se fait spontanément en quelques jours et la malade (un peu fruste il est vrai) qui se sait atteinte d'une affection cornéenne héréditaire n'a jamais jugé nécessaire de consulter pour ces petits ennuis passagers. La fille aînée (12 ans) présente les mêmes symptômes depuis quelques années avec les mêmes caractères de bénignité. Chez les deux autres enfants atteints, âgés de 8 ans et 10 ans, on ne retrouve pas d'épisode irritatif dans les antécédents. Cependant, alors que les yeux sont calmes, l'examen après instillation de fluoresceïne décèle l'existence de petites exfoliations épithéliales. Cette absence totale ou relative de signes fonctionnels irritatifs est peut-être à rapprocher des troubles de la sensibilité cornéenne.

Selon Bücklers M. les crises d'érosions récidivantes de la cornée cèdent spontanément vers l'âge de 20 ans pour réapparaître autour de 40 ou 50 ans sur un mode plus sévère évoquant, dans une certaine mesure, les ulcérations de la kératite neuroparalytique.

2°) Description des lésions.

L'atteinte est bilatérale et à peu près symétrique aux deux yeux.

Les modifications de la transparence cornéenne sont lentement progressive, ce qui permet de les décrire schématiquement à deux stades évolutifs différents :

- au début chez le jeune enfant
- à un stade évolué, chez l'adulte.

En dehors des érosions épithéliales, vraisemblablement secondaires, les lésions cornéennes se présentent sous l'aspect suivant :

1) A un stade précoce (Figure n° 1).

— A l'éclairage oblique, à moins d'un examen très minutieux, les cornées apparaissent sensiblement normales. Leur transparence n'est en effet que très discrètement modifiée. L'examen ophtalmoscopique du fond d'œil n'est pas gêné.

— L'examen biomicroscopique est donc indispensable pour reconnaître l'affection à ce stade.

En éclairage réfléchi les couches superficielles de la cornée apparaissent comme « soupoudrées » par un semis d'opacités pointillées, chagrinées, extrêmement fines, de teinte blanc grisâtre et de densité optique très faible. Ces opacités poussiéreuses confluent en de nombreux points dessinant de larges plages à contours polycycliques qui voisinent avec des zones à contours irréguliers où les opacités sont moins nombreuses ou absentes. Dans l'ensemble les opacités dessinent ainsi typiquement, selon l'expression de Bücklers M., un aspect en *carte de géographie*. D'autres opacités poussiéreuses se disposent de manière à dessiner des aspects de « stries oua-

tées» (Bücklers M., Berardi P. et Motalese E.). Dans les cas de Gruber M. les opacités poussiéreuses étaient légèrement teintées, « ocre ».

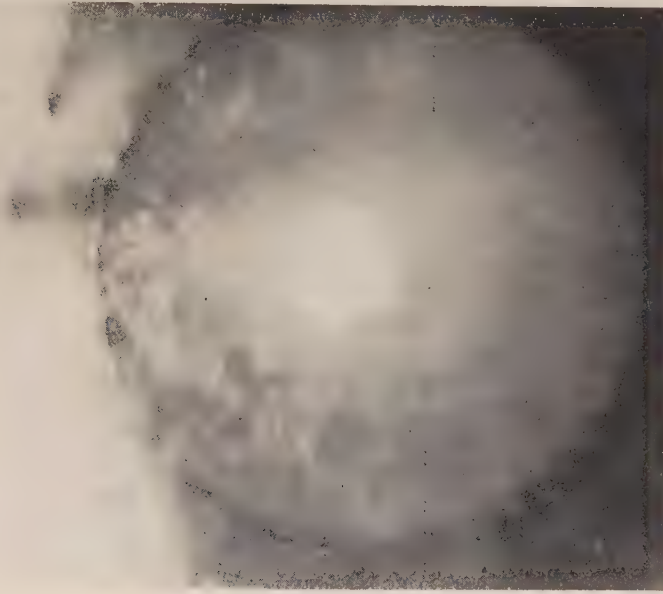


FIGURE N° 1 — Dystrophie de Reis-Bücklers à un stade précoce. Les lésions de faible densité optique, et de ce fait difficiles à photographier, apparaissent nettement dans le secteur temporal inférieur de la cornée (patient de l'observation n° 3, œil droit).

En surface, la répartition des opacités semble assez variable selon les cas. Ainsi dans les observations de Bücklers M. et dans celles de Gruber M. les opacités les plus denses ont un siège central. Chez nos malades, comme dans le cas de Verdi G. et Philipponne A. les opacités ont leur maximum d'épaisseur et de densité en périphérie où leur confluence réalise un « anneau de condensation ». Cependant, dans tous les cas les lésions n'atteignent pas le limbe dont elles restent séparées par une étroite bande de cornée transparente de 1 à 2 mm de largeur.

— *L'examen en coupe optique mince* précise le siège électif des opacités poussiéreuses *dans le plan de la membrane de Bowman*. Celle-ci apparaît fragmentée en de très fins éléments. L'épithélium en regard est irrégulièrement épaissi ou soulevé par des dépôts situés au contact de ses couches profondes. Ces dépôts sont

formés de granulations très fines dont la confluence forme des amas d'épaisseur variable d'un point à un autre. Verdi G. et Philipponne A. les comparent aux dépôts laissés par l'évaporation de l'eau de mer.

A ce stade de début, les opacités ne dépassent pas en profondeur le plan de la membrane de Bowmann. Les couches superficielles et profondes du parenchyme sont normales. La membrane de Descemet et l'endothélium ne présentent aucune altération.

— A côté de ces lésions cornéennes Bücklers M. décrit des modifications de la région limbique dont les palissades ont des dimensions et une direction anormales. Elles ont un aspect « calcaire ».

— Comme dans toutes les dystrophies hérédo-familiales il n'y a pas de vascularisation cornéenne.

— Les nerfs cornéens ne sont pas visibles ; ils n'apparaissent qu'après coloration vitale (Bücklers M.).

— A ce stade la sensibilité cornéenne est peu modifiée.

— Le reste de l'examen oculaire est normal : chambre antérieure, iris cristallin ne présentent aucune altération. Le fond d'œil, dont l'examen n'est pas gêné, est également normal. Le tonus oculaire n'est pas modifié.

— Dans nos observations on relève l'association à un strabisme convergent (strabisme avec amblyopie d'un œil dans deux cas, strabisme convergent alternant dans deux cas). Parmi les cinq sujets examinés tous ceux qui sont atteints de la dystrophie cornéenne sont également atteints de strabisme. La seule fille ayant une cornée normale n'a pas non plus de strabisme :

2) *Evolution des signes biomicroscopiques*

Toutes les observations confirment le caractère progressif des opacités cornéennes.

Chez ses patients âgés de 50 et 56 ans Bücklers donne la description suivante des lésions : « A l'éclairage oblique les cornées ont un aspect de vitre dépolie. A la loupe on a l'impression que la cornée est imprégnée de lait. A la lampe à fente les opacités gardent leur aspect général en carte de géographie. Elles siègent dans le plan de la membrane de Bowmann ». Ainsi, dans les observations de Bücklers M. les opacités, malgré leur caractère évolutif, conservent leur siège électif dans le plan de la membrane de Bowmann.

Cependant plusieurs observations plaident en faveur de la progression non seulement en surface, mais aussi en profondeur des lésions :

Chez deux malades de Gruber M., âgés respectivement de 67 ans et de 70 ans, les opacités occupent également le tiers superficiel du parenchyme, où elles sont cependant moins denses que dans le plan de la membrane de Bowmann. Chez un troisième patient âgé de 63 ans Gruber M. note que dans les couches superficielles

du parenchyme un délicat aspect chagriné d'un coloris grisâtre peut être décelé.

Dans l'observation de De Vincentiis M. que Franceschetti A. rattache à la dystrophie de Bücklers M. « les lames superficielles du parenchyme sont peut-être intéressées ». Le malade a 19 ans.

Il en est de même chez le patient de Verdi G. et Philippone A., âgé de 22 ans : les opacités intéressant les couches les plus superficielles du parenchyme.

Dans les cas Vancea P. et Lazarescu D. que ces auteurs décrivent sous les termes de « dégénérescence cornéenne interstitielle hérédofamiliale du type plexiforme » et que Waardenburg P., Franceschetti A. et Klein D. considèrent comme une dystrophie de Bücklers, il existe également des lésions des couches superficielles du parenchyme. L'examen anatomo-pathologique dans ces cas confirme les données de l'examen biomicroscopique.

Dans nos observations enfin, où il a été possible d'observer dans la même famille la dystrophie à différents âges, l'extension vers les couches superficielles du parenchyme au cours des années est évidente. Chez les deux plus jeunes enfants (Eliane âgée de 8 ans et Marcel âgé de 10 ans) les lésions sont strictement localisées à la membrane de Bowmann et aux couches profondes de l'épithélium ; le parenchyme est rigoureusement normal. Chez Martine, âgée de 12 ans, on note l'existence d'opacités poussiéreuses dans les couches les plus superficielles du stroma. Ce « pointillé » intra parenchymateux n'existe que dans la zone de l'anneau de condensation périphérique. Dans l'ensemble l'abondance et l'intensité des opacités intraparenchymateuses sont très discrètes par rapport aux altérations de la membrane limitante antérieure. Chez la mère, enfin, âgée de 31 ans, les lésions des plans superficiels sont les mêmes que chez ses enfants mais à un degré beaucoup plus marqué. En outre, comme chez l'aînée des filles, il existe, au-dessous d'une bande claire sous épithéliale, des opacités intra parenchymateuses poussiéreuses, centrales et périphériques. Beaucoup plus nombreuses que chez Martine, elles sont particulièrement denses en regard de l'anneau de condensation périphérique où elles semblent atteindre le plan de la membrane de Descemet. Chez le sujet de l'observation n° 5, âgé de 32 ans, les opacités superficielles sont très denses à l'œil gauche, gênant l'examen ophtalmoscopique (figure n° 2). Il existe également quelques opacités plus profondes éparpillées dans les couches superficielles du parenchyme.

Il semble permis de conclure à partir de ces faits que si la dystrophie cornéenne décrite par Bücklers M. est initialement une dystrophie de la membrane de Bowmann, elle tend au cours de son évolution à intéresser les autres plans de la cornée.

— L'épithélium est le premier touché, son épaisseur devient irrégulière — ses couches superficielles s'ulcèrent — ses couches

les plus profondes, au contact de la membrane de Bowmann, sont envahies par de fines opacités pointillées.

— Au cours des années, plus ou moins précocement et inconstamment selon les fratries, le parenchyme est également atteint. On retrouve à son niveau, en regard des zones d'atteinte maxima de la membrane de Bowmann les mêmes opacités pointillées et poussiéreuses ou effilochées que dans cette dernière.

— Seules les couches les plus profondes du parenchyme et l'endothélio-Descemet paraissent constamment respectées.

La rapidité d'évolution des lésions en surface et en profondeur semble variable selon les fratries comme si la maladie était liée à un gène d'expressivité variable.

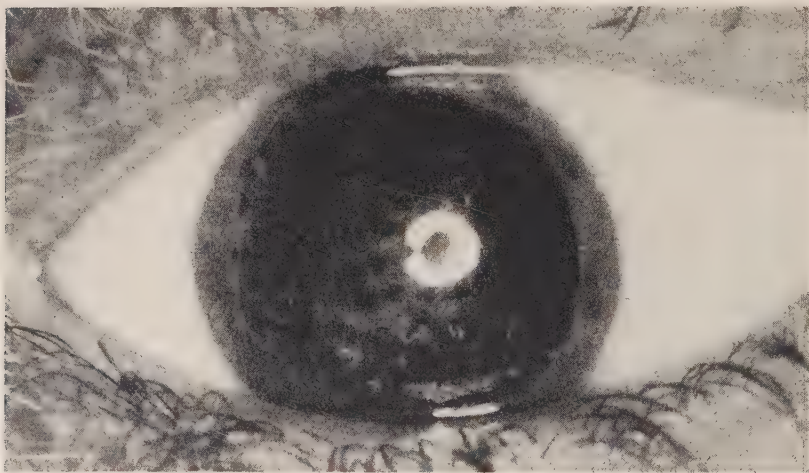


Figure n° 2 — Dystrophie de Reis-Bücklers à un stade plus avancé (patient de l'observation n° 5, œil gauche).

3) *Le retentissement fonctionnel*

Le retentissement fonctionnel est constant. Il est lié à deux ordres de faits :

- les altérations épithéliales.
- le trouble progressif de la transparence cornéenne.

1 - *Les altérations épithéliales.*

Nous avons vu qu'en dehors de l'examen systématique des différents membres d'une fratrie que l'on sait atteinte de la mala-

die, ce sont des *crises d'érosions épithéliales à début précoce* qui font décrouvrir la dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers. La gravité de ces crises d'érosions est variable selon les cas, mais elles ne manquent jamais. Elles sont responsables de signes fonctionnels irritatifs plus ou moins durables et plus ou moins gênants. Elles entraînent un handicap qui paraît maximum dans l'adolescence puis à l'âge mûr. Les érosions peuvent alors, comme dans les observations de Bücklers M., prendre l'allure de vastes ulcérations traînantes, évoquant par leur gravité et leur résistance à la thérapeutique, les lésions de la kératite neuroparalytique. Comme toutes les ulcérations cornéennes, elles peuvent se surinfecter. Elles peuvent, après de nombreuses poussées, être le point d'appel d'une vascularisation cornéenne. Enfin elles aggravent l'*astigmatisme* cornéen dont souffrent ces sujets. Les irrégularités de l'épithélium sont en effet responsables d'un *astigmatisme cornéen* qui augmente avec l'âge. D'abord régulier, cet astigmatisme tend à devenir irrégulier avec la progression des lésions.

2 - *Le trouble progressif de la transparence cornéenne*

Il reste longtemps assez discret pour permettre l'examen ophtalmoscopique du fond d'œil dans des conditions normales. Il n'est, par lui-seul, que tardivement responsable de la baisse visuelle.

Ainsi la baisse visuelle est davantage liée à l'astigmatisme irrégulier de la face antérieure de la cornée qu'aux opacités elles-mêmes et le handicap fonctionnel est dû autant aux crises d'érosions épithéliales qu'à la diminution de l'acuité visuelle.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous rappellerons d'abord les trois protocoles anatomo-pathologiques connus : celui de Verdi G. et Philippone A. (1958) d'une part, celui de Vancea P. et Lazarescu D. (1958) d'autre part, le nôtre enfin, que nous devons à l'obligeance du Docteur J. Audibert.

Nous verrons ensuite quelles déductions l'on peut tirer de la confrontation de ces différents examens.

1) *Le protocole anatomo-pathologique de Verdi G. et Philippone A.*

Le malade est âgé de 22 ans. Au cours d'une hospitalisation les auteurs ont pratiqué une biopsie lamellaire de la cornée. Les coupes ont été fixées selon les méthodes les plus opportunes et ont été colorées à l'éosine. « Les lésions sont localisées à l'épithélium, à la membrane de Bowmann et aux lamelles les plus superficielles du parenchyme cornéen. Elles présentent une distribution irrégulière.

Schématiquement, bien qu'un peu artificiellement, les altérations peuvent être divisées en deux types principaux qui correspondent à la phase d'état et à la phase d'évolution finale avec des stades de passage entre les deux.

— *Les altérations du premier type* montrent une disposition en foyers, intéressant la membrane limitante antérieure, l'épithélium et les lamelles les plus superficielles du parenchyme. La membrane limitante antérieure présente des modifications qui vont d'une vacuolisation plus ou moins marquée et irrégulière, qui quelquefois lui confère un aspect nettement variqueux avec augmentation de la réfringence, jusqu'à une complète désintégration avec formation d'abondants débris constitués de mottes de forme irrégulière ou de plus petites granulations. Ce matériel qui se montre intensément *acidophile* (P.A.S. négatif) non métachromatique se ramasse en quantités plus ou moins abondantes entre l'épithélium et le parenchyme cornéen, se substituant par endroits à la membrane de Bowmann dont on peut le considérer comme une dérivation directe. Les lamelles cornéennes adjacentes à la substance amorphe apparaissent en partie infiltrées et dissociées, mais surtout lésées par une action mécanique évidente. De même l'épithélium antérieur correspondant aux foyers décrits, présente des altérations caractérisées par la formation de vacuoles intercellulaires ou encore de plus grosses lacunes parfois confluentes avec aspect polykystique et amplement ouvertes vers la face postérieure

de l'épithélium, c'est-à-dire vers les amas remaniés de la substance dérivant du processus de désintégration de la limitante antérieure.

Les formations pseudo-kystiques paraissent constituées par les éléments cellulaires épithéliaux qui semblent parfois plus déformés qu'altérés dans leur structure intime, se présentent tantôt vides tantôt partiellement occupées par la substance amorphe décrite, en continuité avec les plus gros amas, immédiatement adjacents.

La proportion diverse des altérations décrites à propos de la limitante antérieure, des lamelles plus superficielles du parenchyme, des strates plus postérieures de l'épithélium conditionne l'expression de divers aspects morphologiques qui entre eux se différencient essentiellement par la gravité de l'extension.

En présence des modifications pathologiques référées, il a semblé justifié d'attribuer la signification de la lésion initiale à *une nécrose primitive de la limitante antérieure* dont les amas plus ou moins circonscrits de matière amorphe homogène constituent le produit, et à laquelle les altérations des couches les plus superficielles du parenchyme et de l'épithélium sont secondaires par une pathogénie mécanique. La substance dérivée du processus dégénératif nécrotique de la limitante antérieure, qui apparaît dans les préparations sous forme de taches et de grains, doit avoir eu in vivo une consistance probablement gélatineuse, plus ou moins fluide, lui permettant d'infiltrer les lamelles superficielles du stroma en les dissociant et peut-être aussi en les nécrosant, et de creuser des lacunes dans l'épithélium antérieur en déposant les éléments d'arrière en avant. Il est aussi vraisemblable que l'extension progressive et l'évolution vers la superficie des formations pseudo-kystiques intra-épithéliales conduisent à leur ouverture à l'extérieur avec évacuation de leur contenu, c'est-à-dire du produit de liquéfaction de la membrane de Bowmann. Ceci explique probablement aussi des manifestations irritatives présentées par nos patients, lesquelles pourraient avoir coïncidé avec la rupture des formations kystiques et avec la formation de micro-ulcère.

Cependant il n'est pas possible d'établir une documentation précise histo-pathologique de cette dernière assertion. En effet l'examen biopsique a été pratiqué à un stade d'absolue tranquillité symptomatologique.

— *Les altérations du deuxième type* consistent essentiellement en une rupture de la limitante antérieure à limites plus ou moins nettes, en vallonements toujours peu importants des lamelles parenchymateuses les plus superficielles et en un épaissement de l'épithélium manifestement causé par une adaptation à l'irrégularité de la surface antérieure du parenchyme épaissi, rétablissant d'autre part aussi la continuité de la surface antérieure de la cornée.

Si l'on tente de reconstituer l'évolution du processus morbide sur la base des altérations biomicroscopiques et des faits amnésiti-

ques, mais surtout suivant les relevés histopathologiques, on peut penser que ce type de dégénérescence hérédofamiliale consiste en un processus nécrotique liquéfiant segmentaire intéressant sélectivement la membrane limitante antérieure avec infiltration et dissociation secondaires des couches superficielles du parenchyme et érosion progressive, d'arrière en avant de l'épithélium avec formation de pseudo-kystes qui s'ouvriront à l'extérieur ou peut être disparaîtront par résorption spontanée de leur contenu.

2) *Le protocole anatomo-pathologique de Vancea P. et Lazarescu.*
Sujet de 42 ans.

Le fragment cornéen excisé a été fixé dans du formol à 10 % et inclus dans la paraffine, les sections ont été colorées à l'éosine hématoxyline et au Van Gieson.

Dans certains points la couche épithéliale est soulevée, mais elle garde son épaisseur normale. Les noyaux présentent une dégénérescence vacuolaire. La membrane de Bowmann est détruite par endroits, mais le plus souvent elle a conservé son épaisseur normale. Le tissu lui-même a l'aspect d'un filet à longues mailles allongées horizontalement, surtout dans les couches antérieures. Les lamelles cornéennes présentent une dissociation fibrillaire et, dans quelques points limités, elles ont un aspect homogène hyalin. Les cellules fixes sont irrégulières, plus grandes qu'à l'état normal, et entourées d'un corps protoplasmique où l'on observe des granulations rondes, égales, à limites précises. Dans les couches plus profondes les espaces interstitiels sont légèrement agrandis.

En résumé le substratum anatomopathologique de cette affection est une dégénérescence vacuolaire des noyaux des cellules épithéliales, une destruction partielle de la membrane de Bowmann, et une dissociation des lamelles cornéennes avec un agrandissement des espaces interstitiels ».

3) *Notre examen anatomopathologique*

L'examen a été pratiqué par le Docteur J. Audibert sur un fragment cornéen lamellaire prélevé au trépan d'Elliot à la périphérie de la cornée, dans le secteur temporel supérieur où les lésions paraissaient maxima à l'examen biomicroscopique.

Le sujet sur lequel a été fait le prélèvement est âgé de 11 ans.

Le fragment cornéen a été fixé au liquide de Zencker et inclus à la celloïdine, les colorations ont été faites à l'hémateine éosine.

Les modifications histologiques affectent avant tout les plans superficiels.

— *Les assises épithéliales* sont très modifiées dans leur nombre et l'aspect des éléments cellulaires. A tous les niveaux on observe des images dégénératives. La couche basale est par endroits dissociée ou soulevée par des lacunes qui contiennent des éléments granuleux éosinophiles et des noyaux pycnotiques.

— *La membrane de Bowmann* a pratiquement disparu. De



FIGURE N° 3



FIGURE N° 4

rares séquestres en sont retrouvés, encore au contact de l'épithélium. Ailleurs elle est remplacée par une bande mince (épaisseur approximative de l'épithélium) d'aspect feuilleté, très hyperchromatique et dans laquelle sont enchassés des noyaux d'aspect kératoplastique.

— *Il n'existe pas de vascularisation ni de lésion bien caractérisée du stroma.* Le passage entre le stroma et la lamelle feuilletée hyperchromatique sous épithéliale est brutal. Cependant l'aspect de cette lamelle, de même que la distribution des cellules qui l'habitent, font penser à une participation parenchymateuse au processus dégénératif.

Quelles conclusions peut-on déduire de la confrontation de ces trois protocoles anatomiques ?

Les prélèvements ont été réalisés sur trois sujets d'âge très différent : 11 ans (notre malade), 22 ans (Verdi G. et Philippone A.) 42 ans (Vancea P. et Lazarescu D.).

Dans les trois cas nous relevons le même type de lésions intéressant essentiellement *la membrane limitante antérieure.*

— La membrane de Bowmann est détruite par endroits ; elle est remplacée dans notre cas, par une bande mince d'aspect feuilleté très hyperchromatique ; elle est « irrégulière, vacuolisée et désintégrée » dans le cas de Verdi G. et Philippone A.

— l'épithélium est également modifié dans son épaisseur la régularité de ses assises et l'aspect des éléments cellulaires.

Les altérations du parenchyme sont, par contre, variables selon les fragments examinés : minimales et limitées aux couches les plus superficielles chez notre patiente, elles sont un peu plus nettes dans le cas de Verdi G. et Philippone A., maxima chez le malade de Vancea P. et Lazarescu D. En un mot les lésions du parenchyme sont d'autant plus importantes et plus étendues en profondeur que le fragment cornéen examiné est prélevé chez un sujet plus âgé.

Ainsi ces examens anatomopathologiques confirment ce que laissait soupçonner l'examen biomicroscopique. On peut ainsi concevoir la physiopathologie et l'évolution des altérations cornéennes.

— *la lésion primitive se situe dans la membrane de Bowmann*

— la dégénérescence de la membrane de Bowmann entraîne assez rapidement des *altérations secondaires de l'épithélium* altérations constantes et qui, cliniquement, font découvrir la maladie. Verdi G. et Philippone A. attribuent aux altérations épithéliales une origine mécanique. Pour ces auteurs, le produit de désintégration et de nécrose de la membrane de Bowmann s'évacue à travers l'épithélium expliquant les aspects pseudo kystiques observés et les ulcérations récidivantes.

— *L'atteinte du parenchyme est plus tardive et, semble-t-il plus contingente.* Elle n'apparaît qu'après plusieurs années d'évo-

lution. Les lésions progressent de la superficie vers la profondeur tout en restant toujours plus importantes au contact de la membrane de Bowmann dégénérée. Un point reste discuté : celui de la nature exacte des modifications parenchymateuses. Les altérations tardives du stroma sont-elles secondaires à la dégénérescence de la membrane de Bowmann par un processus pathogénique mécanique, comme le suggèrent Verdi G. et Philipppone A. ? ou bien sont-elles liées au même processus dégénératif primitif qui atteint en premier lieu la membrane limitante antérieure ? En l'état actuel de nos connaissances il n'est pas possible de fournir à cette question une réponse satisfaisante.

ETUDE GENETIQUE

Le caractère héréditaire et familial de la dystrophie annulaire de Reis-Bücklers apparaît avec évidence dans toutes les fratries dont plusieurs membres ont été examinés (Bücklers M., Raimondo N., Grüber M., Verdi G. et Philippone A., Vancea P. et Lazarescu D., Paufigue L. et collaborateurs).

Cependant le mode d'hérédité est toujours discuté.

1°) *Hérédité autosomale dominante*

Bücklers M. admet une hérédité autosomale dominante que démontre l'arbre généalogique ci-joint.

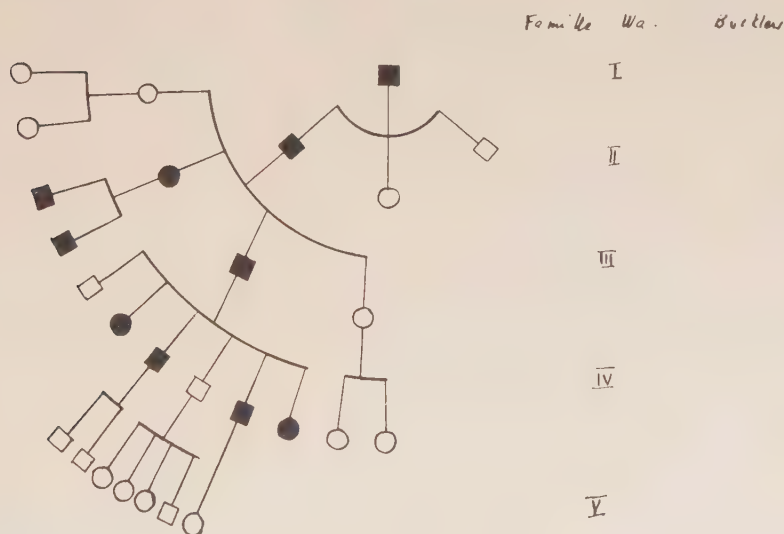


Figure n° 5 - Famille observée par Bücklers.

— la transmission de la tare se fait directement à travers quatre générations successives.

— le nombre des sujets malades atteint plus ou moins cinquante pour cent.

— il n'y a aucune prédilection pour l'un ou l'autre sexe.

On constate aussi que la pénétrance du gène est très élevée : à la quatrième génération quatre enfants sur six sont atteints.

— L'étude génétique de la famille PA... examinée à la clinique ophtalmologique universitaire de Lyon fait ressortir le même mode d'hérédité.



Figure n° 6 - Famille PA...

- la tare est retrouvée dans trois générations successives,
- le nombre de sujets touchés atteint 50 %,
- il n'y a pas de prédilection de sexe,
- la pénétrance du gène est extrême.

Rappelons que dans cette famille tous les sujets porteurs de la dystrophie cornéenne sont également atteints de strabisme, alors que les sujets dont les cornées sont saines ont une mobilité oculaire normale. J. François admet pour le strabisme convergent une hérédité dominante simple et irrégulière, la pénétrance du gène étant faible et son expressivité variable. Dans la famille PA... les faits observés suggèrent un « linkage » des gènes.

2°) Hérédité récessive

Cependant, d'autres auteurs, en particulier Verdi G. et Philippone A. admettent une transmission du type récessif.

Leurs arguments sont les suivants :

- les parents ont une apparence extérieure normale,

— la dystrophie atteint le frère et la sœur,
 — les sujets sont consanguins,
 — Enfin, un autre mariage inscrit dans l'arbre généalogique, montre, dans les mêmes conditions de consanguinité, la présence de deux filles à l'âge adulte ne présentant aucune manifestation objective pathologique.

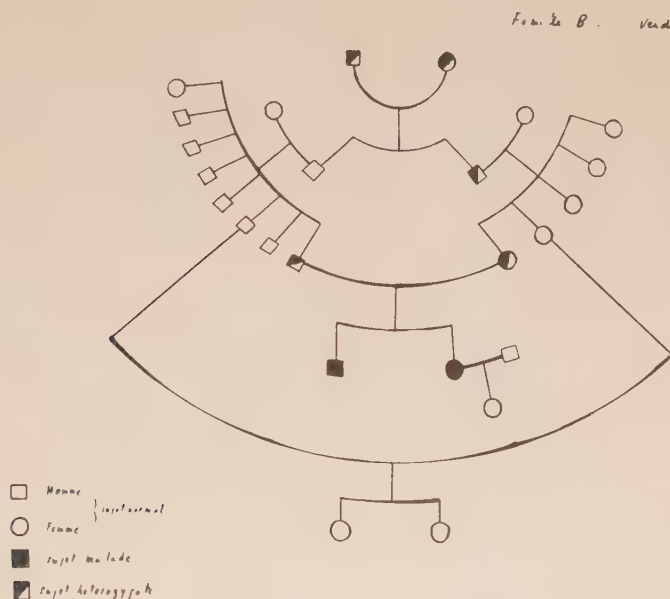


FIGURE N° 7

PLACE NOSOLOGIQUE

DIAGNOSTIC

Dans la classification des dystrophies héréditaires et familiales de la cornée proposée par Franceschetti A. et Forni S. au XVI^e Congrès international de Londres en 1950, la dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers se situe dans le cadre des *dégénérescences primitives de la limitante antérieure*.

Rien ne permet de rattacher la Dystrophie de Reis-Bücklers aux dystrophies cornéennes secondaires à un trouble héréditaire du métabolisme général. L'examen général ne permet de déceler aucun signe pouvant évoquer une thesaurismose. Les recherches biochimiques effectuées par Verdi G. et Philippone A., comme les nôtres, sont demeurées négatives. En particulier, l'étude quantitative et qualitative par électrophorèse des protéines, des lipoprotéines, et des lipides sanguins ne décèle aucune anomalie évidente.

La dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers se différencie des dégénérescences héréditaires du parenchyme (Dystrophie nodulaire ou Grœnouw type I, Dystrophie grillagée, Dystrophie tachetée ou Grœnouw type II) par ses caractères cliniques, biomicroscopiques et anatomopathologiques. Nous ne rappellerons pas les signes suffisamment connus des différentes dystrophies parenchymateuses avec lesquelles aucune confusion n'est possible. A l'examen biomicroscopique de la cornée, le siège primitif, et longtemps exclusif, des opacités au niveau de la limitante antérieure dans la dystrophie de Reis-Bücklers, s'opposant à l'atteinte du stroma dans les dystrophies parenchymateuses, représente évidemment le caractère différentiel essentiel.

Dans le cadre des dystrophies héréditaires et familiales de la limitante antérieure, la dystrophie de Reis-Bücklers doit être distinguée, et cela est généralement assez facile, des autres hérédodégénérescences de la membrane de Bowmann et de l'épithélium cornéen.

— *La dégénérescence en bandelette* dont il existe des formes héréditaires et familiales (Velhagen K. 1904, Fuchs E. 1939, Streiff E. et Swahlen 1946) peut s'accompagner de crises d'érosions récidivantes ; mais l'aspect biomicroscopique des lésions (bandelette

grisâtre et fenêtrée occupant l'aire de la fente palpébrale) est assez caractéristique pour éviter toute confusion.

— *La dégénérescence en mosaïque de Vogt* se différencie aussi aisément par l'aspect « de chagrin de crocodile de la membrane de Bowmann »

— *La dystrophie en tourbillons de Fleischer* ou « cornea verticillata » de Grüber se transmet également sur le mode dominant. Mais, il s'agit plus d'une anomalie non évolutive et asymptomatique que d'une véritable dystrophie. Elle se caractérise par la présence au niveau de la membrane de Bowmann de petites opacités punctiformes ocre disposées suivant des lignes recourbées en S, dont la juxtaposition à partir du centre de la cornée réalise un aspect caractéristique en tourbillon.

— *L'érosion dystrophique récidivante de l'épithélium cornéen* dont il existe une forme héréditaire et familiale (Franceschetti) et dont les premiers symptômes sont précoces (deuxième enfance) se révèle par les mêmes signes fonctionnels irritatifs cycliques que la dystrophie de Reis-Bücklers. Mais, dans cette dernière, les opacités caractéristiques de la membrane de Bowmann et des couches profondes de l'épithélium précèdent les premières crises d'érosion épithéliale. Leur découverte à l'examen biomicroscopique permet un diagnostic facile.

— *La dystrophie épithéliale de Meesmann* se différencie de la dystrophie de Reis-Bücklers par :

- *ses lésions histologiques* (Meesmann et Wilke 1938) : dégénérescence des cellules épithéliales avec surcharge en glycogène. L'atteinte de la membrane de Bowmann est l'apanage des cas très évolués.

- *L'aspect biomicroscopique des lésions* : l'atteinte est épithéliale, caractérisée par de très fines opacités juxtaposées prenant, en éclairage réfléchi, l'aspect de vésicules ou de gouttelettes. Les modifications sont localisées dans l'aire de la fente palpébrale. Elles s'étendent jusqu'au limbe. La partie supérieure et la partie inférieure de la cornée sont respectées. Dans les cas évolués la disposition des opacités peut montrer une très grande ressemblance avec les figures observées dans la cornea verticillata.

La dystrophie épithéliale de Meesmann présente cependant des points communs avec la dystrophie de Reis-Bücklers.

- Transmission héréditaire selon le mode dominant.
- Début clinique très précoce (Meesmann un an 1/2, Burki E. 5 ans) par des crises d'érosions récidivantes.
- Conservation prolongée d'une acuité visuelle utile (on n'a jamais observé d'acuité inférieure à 4/10).

Ces points communs suggèrent la possibilité d'une certaine parenté entre les deux dystrophies. Ils n'apportent cependant, il

faut le reconnaître, aucun argument décisif, et cette hypothèse ne serait même pas soulevée si l'on ne considérait les faits assez troublants publiés par Grüber M. en 1953. Cet auteur a, en effet, publié le cas d'une famille dans laquelle les deux enfants les plus âgés présentaient des modifications cornéennes appartenant au type décrit par Bücklers M., tandis que trois autres enfants plus jeunes avaient des lésions cornéennes évoquant plutôt la dystrophie de Meesmann. Comme le suggère Franceschetti A., on est ainsi en droit de se demander si ces deux aspects cliniques ne correspondent pas en réalité à deux stades évolutifs de la même affection.

Nous avons vu, d'autre part, que dans les formes évoluées de la dystrophie de Reis-Bücklers, les lésions intéressent également le parenchyme. Ainsi, sur le plan clinique au moins, il existe des aspects de « passage » ou de transition entre les différentes hérédodystrophies de la cornée. L'existence de ces formes plus ou moins complexes, difficiles à ranger dans un cadre nosologique précis, explique les difficultés auxquelles on s'est heurté dans la classification clinique des hérédodystrophies familiales de la cornée.

CONCLUSIONS

— La dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers est une dégénérescence héréditaire et familiale peu fréquente de la membrane limitante antérieure de la cornée.

— Cliniquement elle se caractérise par des opacités poussièreuses dont la confluence irrégulière dessine un aspect en « carte de géographie ». Ces fines opacités siègent primitivement et électivement au niveau de la membrane de Bowmann et des couches profondes de l'épithélium. Au cours des années les lésions s'étendent, cependant, au parenchyme adjacent. Le début est précoce, mais l'évolution est lente : La baisse visuelle engendrée est davantage liée à l'astigmatisme irrégulier de la face antérieure de la cornée qu'aux opacités elles-mêmes et le handicap fonctionnel est dû autant aux crises d'érosion épithéliale qu'à la diminution de l'acuité visuelle.

— les examens anatomopathologiques confirment la dégénérescence primitive de la membrane de Bowmann dont le produit de désintégration (granulations éosinophiles) est en partie éliminé à travers l'épithélium qui s'altère. L'atteinte du parenchyme est tardive et, semble-t-il, contingente.

— Au point de vue génétique le caractère héréditaire et familial de la dystrophie de Reis-Bücklers n'est pas discutable. Mais le mode de transmission reste discuté. Le mode récessif est admis par certains auteurs, le mode dominant par d'autres. Nos observations plaident en faveur de ce dernier mode de transmission.

— au point de vue nosologique ; dans la classification des dystrophies héréditaires et familiales de la cornée proposée par Franceschetti A. et Forni en 1950, la dystrophie de Reis-Bücklers entre dans le cadre des dégénérescences primitives de la membrane limitante antérieure. Cependant l'évolution particulière des lésions suggère la possibilité de liens de parenté avec la dystrophie épithéliale de Meesmann à laquelle on l'a trouvée associée dans une même famille (Grüber M. 1953) et avec les dystrophies parenchymateuses primitives.

Au point de vue thérapeutique, dans les cas évolués, vu le handicap fonctionnel important la kératoplastie lamellaire constitue un traitement de choix.

Vu. LE DOYEN :
Jean-François CIER

LE PRESIDENT DE LA THÈSE :
P. PAUFIQUE

VU et permis d'imprimer :
Lyon, le 20 Février 1965

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- BUCKLERS M. — Über eine weitere familiäre Hornhaut dystrophie (Reis) Klin Mbl. Augenheilk. 114, 386-397, 1949.
- DE VINCENTIIS M. — Bilateral symmetrical dystrophy of Bowman's membrane Arch. of Ophth. (Chicago) 48/5, 636-638, 1952.
- FRANCESCHETTI A., et FORNI S. — The heredo-familial degenerations of the cornea XVI Congrès d'Ophtalmologie Londres 1950.
- FRANÇOIS J. — L'hérédité en ophtalmologie. Ed. Masson Paris 1958.
- ETIENNE R. — Thèse Lyon 1949 (inérite).
- GRUBER M. — Beitrag zur Kenntnis der Morphologie der familiären Hornhaut degenerationem. Ophtalmologica (Basel) 125, 380-389, 1953.
- PAUFIQUE L., Mireille BONNET, BIGONNET, Mme A. DIDIER-LAURENT, Mme C. LAURENT. — La dystrophie cornéenne de Reis-Bücklers. Bull. des Soc. Opht. Fr., N° 2, 210-215, 1964.
- RAIMONDO N. — Degenerazione familiare delle membrane limitanti anteriori delle cornea. Atti. Soc. Oftal. Lombarda 7, 225-234, 1952.
- REIS W. — Familiäre, fleckige Hornhautentartung. Dtsch. Med. Wschr. 43, 575, 1917.
- VANCEA P. et LAZARESCU D. — La dégénérescence cornéenne interstitielle hérédo-familiale du type plexiforme. Ophtalmologica (Basel) 136, 361-368, 1958.
- VERDI G. et PHILIPPONE A. — Osservazione di un caso di degenerazione eredofamiliare della cornea, tipo Reis-Bücklers. Boll. Oculist. 37, 410-430, 1958.
- WAARDENBURG P. FRANCESCHETTI A. KLEIN D. — Genetics and ophthalmology p. 479. Ed. C. Thomas Oxford 1961.

